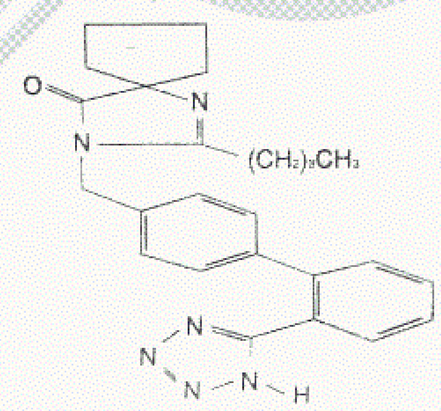
전문의약품

아프로벨® 정 300밀리그람

Aprovel® Tab.
(Irbesartan)

■ 개발경위
Aprovel®은 angiotensin II receptor antagonist 인 irbesartan을 주성분으로 하는 새로운 type의 항고혈압제입니다. Aprovel®은 강압효과가 강력하고 24시간동안 지속적으로 작용하기 때문에 1일 1회요법이 확립되었습니다. Aprovel®은 프랑스 Sanofi 연구소가 개발하여 그동안 다수의 인종을 대상으로 풍부한 임상시험을 통해 우수한 항고혈압 효과를 입증하였습니다. Aprovel®은 1997년 8월 유럽공동체 15개국에서, 그리고 1997년 9월에는 미국에서 허가를 받았으며, 현재 미국, 영국, 프랑스, 스위스, 독일, 오스트리아, 스웨덴, 노르웨이, 오스트레일리아, 일본 등에서 시판되고 있습니다.

■ 화학구조
Irbesartan은 Nonpeptide, substituted biphenyl tetrazole계 약물입니다.



2-Butyl-3 - [p(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)
benzyl] - 1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-one

■ 작용기전
Aprovel®은 Renin-Angiotensin-Aldosterone System에 관여하여 angiotensin II receptor 중 AT1을 선택적으로 차단함으로써 angiotensin II에 의한 혈관수축을 억제하는 한편 aldosterone의 분비를 억제함으로써 수분의 재흡수를 억제하여 강압효과를 나타냅니다.

■ Pharmacokinetics & Pharmacodynamics
Aprovel®은 경구 투여후 빨리 흡수되어, 1.5-2시간내 최고 혈중농도에 도달하며 최종 소실 반감기는 11-15시간입니다. Aprovel®의 Bioavailability는 60-80%이며 분포용적은 53-93L입니다. 78%는 변으로, 22%는 뇨를 통하여 배설되고, 간기능 부전환자, 신부전환자에서도 Pharmacokinetics가 유의하게 변화하지 않으므로 이들 환자에게 투여시 용량 조절이 필요치 않아 이들 환자에 대한 투여가 용이합니다.

■ 제품의 특징
생체내에서 대사과정없이 생리활성을 나타내며 생체 내에서의 강압효과는 음식에 영향을 받지 않습니다. Placebo군과 유사한 부작용을 보였으며, 부작용으로 인한 투여 중지예는 위약군보다 적었고 나타난 부작용도 경미 하였습니다. Aprovel®은 단독 또는 병용투여시 투여군의 90%이상의 환자에서 혈압이 조절되었습니다. 최근까지의 다양한 임상시험에서 Aprovel®은 betablocker, Calcium channel blocker, ACE Inhibitor와 동일한 강압효과를 나타내면서 내약성은 개선된 우수한 고혈압 치료제임이 입증되었습니다.

■ 원료약품의 분량
1) 아프로벨®정 150mg, 1정 중
이베사탄 과립혼합물(별규) ·····300밀리그람
(이베사탄으로서 150밀리그람)

2) 아프로벨®정 300mg, 1정 중
이베사탄 과립혼합물(별규) ·····600밀리그람
(이베사탄으로서 300밀리그람)

■ 성상
흰색 또는 거의 흰색의 양쪽이 볼록한 타원형 나정

■ 효능·효과
1. 본태성 고혈압
2. 고혈압 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환

■ 용법 및 용량

1. **본태성 고혈압 :**

1일 1회 150밀리그람을 식사와 관계없이 투여하며, 효과가 충분하지 않은 경우 300밀리그람까지 증량 투여할 수 있다. 일반적으로 24시간 동안 얻어지는 혈압조절 효과는 1일 1회 150밀리그람을 투여하는 것이 75밀리그람을 투여하는 것 보다 더 우수하지만, 특별한 경우 (혈액투석환자 또는 75세 이상의 고령자)초회량을 75밀리그람으로하는 것도 고려해 볼 수 있다.

- 단독투여로 혈압 조절이 충분치 않을 경우에 다른 항고혈압제를 병용투여할 수 있다. 특히, 이뇨제 (hydorchlorothiazide)와 병용투여시에는 효과가 증가된다.

2. **고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환 :**

1일 1회 150밀리그람으로 투여를 시작하여 300밀리그람까지 증량하여 유지시키는 것이 권장된다.이때, 필요하면 목표혈압에 도달하기 위하여 다른 고혈압 치료제를 병용하도록 한다.

고령자에 대한 투여 : 일반적으로 용량조절이 필요치 않으나 75세 이상의 고령자의 경우에는 초회량으로서 75밀리그람을 고려하도록 한다.

신기능 이상 환자 : 신기능 이상 환자에 대한 투여량을 특별히 조절할 필요는 없으나 혈액투석 환자의 경우에는 초회량으로서 75밀리그람을 고려하도록 한다.

■ 사용상의 주의사항

1. **다음환자에는 투여하지 말것.**

1) 이 약 또는 이약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 수유부

2. **다음 환자에는 신중히 투여할 것.**

1) 혈류량 손실이 있는 환자: 염분제한, 이뇨제의 고용량사용, 설사 및 구토로 인한 나트륨 및 혈류량이 손실된 경우 특히 초회 투여후에 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 그러므로 이 약 투여 전에 보정하여야 한다.
2) 신혈관성 고혈압: 양쪽 신장의 동맥협착증이 있거나 한쪽만 기능이 있는 신장에 동맥협착증이 있을 때, 이 환자가 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 약물을 투여받으면 심각한 저혈압 및 신부전증의 위험이 증가된다. 이 약에서는 보고된 바 없지만, 이 약은 안지오텐신 II 수용체 길항제이므로 비슷한 영향이 나타날 수 있다
3) 신기능 이상 및 신장이식: 신장기능 이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 신장이식을 최근에 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신질환 : 진행성 신질환이 있는 환자를 대상으로 한 임상 연구에서, 이 약의 신장 및 심혈관계에 대한 작용이 모든 세부 환자군에서 일치하지 않았다.특히, 여성과 유색인종에 대한 결과가 유리하지 않게 나타났다.
5) 과칼륨혈증 : 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 과칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에게 이약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다.
6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근 질환: 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다
7) 원발성알도스테론증: 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다
8) 기타: 혈관의 탄력과 신기능이 특별히 레닌안지오텐신계의 활동에 영향을 받는 환자의 경우(중증의 울혈성심부전 또는 신동맥협착과 같은 신질환), ACE 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료할 때 급성저혈압, 질소혈증, 빈뇨 또는 드물게 급성신부전이 나타날 수 있다.

다른 항고혈압제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성심혈관질환을 가지고 있는 환자에게서 과도한 혈압의 감소로 인해 심근 경색이나 뇌졸중이 나타날 수 있다.

다른 안지오텐신 전환 효소 저해제들과 마찬가지로, 이 약 및 다른 안지오텐신 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에게서 혈압 저하 작용이 효과적으로 나타나지 않는다. 이는 일반적으로 흑인 고혈압 환자들 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정된다.

3. **이상약물반응**

일반적으로 이 약의 이상약물반응은 가볍고 일시적이다.

1. **고혈압 :**

위약 - 대조 시험에서 전체적으로 irbesartan과 위약에 의한 이상반응은 큰 차이가 없었다. 이상약물반응이나 실험실적 검사이상소견으로 투약을 중단하게 된 이상반응의 발현은 irbesartan 투여 환자들보다 위약 투여 환자에서 더 많았다. 이상약물반응의 발현은 성(性), 나이, 민족, 치료기간 또는 용량 (권장용량 범위)과는 관계가 없었다.

위약 대조 임상시험 결과 이 약 투여군에서 이 약과의 연관성 여부와 상관없이 관찰된 1% 이상의 임상적 이상반응은 다음 표와 같다.

sanofi~synthelabo

(주)사노피 - 신데라보 코리아

경기도 안산시 단원구 원시동 778-3

Tel : (02)2105-0500

이상반응	irbesartan단독요법 (환자수:1965명) (%)	위약 (환자수:641) (%)
호흡기 감염1)	18.4	18.6
두통	12.3	16.7*
근골격통2)	7.3	8.4
현기증	4.9	5.0
피로	4.3	3.7
설사	3.1	2.2
기침	2.8	2.7
오심/구토	2.1	2.8
근골격 외상	1.9*	0.5
흉통	1.8	1.7
소화불량/가슴앓이	1.7	1.1
부종	1.5	2.3
복통	1.4	2.0
발진	1.3	2.0
빈맥	1.2	0.9
불안/신경질	1.1	0.9
상부요로감염	1.1	1.4

1) 상기도감염, 부비동 이상, 인플루엔자, 인두염, 비염
2) 근골격통(ache, pain), 근육통
*통계학상 두그룹간에 유의한 차이를 나타낸다($p<0.05$)

두통, 근골격 외상, 홍조를 제외한 다른 이상약물반응은 위약군이나 이 약 투여군에서 비슷하게 나타났다. 그러나 두통은 위약군에서 유의하게 더 자주 나타났다. 근골격 외상은 이 약 투여군에서 유의하게 더 높게 나타났으나 근골격 외상과 관련된 모든 보고서에 따르면 irbesartan과는 관계가 없는 것으로 사려된다. 홍조는 irbesartan투여군에서 0.6%가 나타났고 위약군에서는 나타나지 않았다. 홍조는 투여량과 무관하며 다른 이상약물반응을 수반하지는 않았다. 그리고 irbesartan과의 관련성은 밝혀지지 않았다.

2. 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신질환 :

정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA 2)에서, 현기증, 기립성 현기증, 기립성 저혈압의 이상약물반응이 가장 빈번하게 나타났다. 현기증은 irbesartan 300밀리그람 투여군에서 2.5% 보고된 반면, 기립성 현기증과 기립성 저혈압은 0.5%로 나타났다.이러한 이상약물반응에 의해 약물의 투약이 중단되지 않았다.
또한, proteinuria = 900mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0~3.0mg/dl이며 고혈압인 제2형 당뇨병 환자 1715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IDNT)에서는, 기립성 증상을 제외하고는 합병증이 없는 고혈압 환자들에게서 보고된 이상약물반응과 유사하게 나타났다. 본 연구에서, 기립성 증상은 irbesartan군에서 위약군에서 보다 더 빈번하게 보고되었으며,현기증은 irbesartan 군에서 10.2%, 위약군에서 6.0% 보고되었고, 기립성 현기증은 irbesartan 군에서 5.4%, 위약군에서 2.7%로 보고되었으며, 기립성 저혈압은 irbesartan군에서 5.4%, 위약군에서 3.2%로 각각 보고되었다. 기립성 증상에 의한 약물투여중단율은 다음과 같다 : 현기증에 의한 약물투여중단율은 irbesartan 군에서 0.3%, 위약군에서 0.5% 이었으며, 기립성 현기증에 의해서는 irbesartan 군에서 0.2%, 위약군에서 0.0%로 나타났다. 기립성 저혈압에 의해서는 약물의 투약이 중단되지 않았다.

※ *실험실적 검사 결과에 대한 영향*

1. 고혈압 :

대조 임상시험에서, 임상적으로 유의한 어떠한 실험실적 검사 결과의 변화도 관찰되지 않았다. 비록 위약대조군(0.7%)에 비해서 irbesartan 투여군(1.7%)에서 혈장크레아틴키나아제의 유의한 증가가 보다 자주 나타났으나, 심각하지 않았으며 약물을 중지할 만큼도 아니었으며 임상적으로 근골격계 이상과 관련되어 있지도 않았다. 신기능이 정상인 본태성고혈압 환자의 경우 irbesartan을 투여받아도 실험실적 검사결과에 대한 특별한 모니터링은 필요하지 않다.

2. 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신질환 :

당뇨병성 신질환이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상 시험에서, 고칼륨혈증을 제외하고는 고혈압환자의 실험실적 검사 결과와 유사하게 나타났다. 정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA 2)에서, irbesartan 300밀리그람 투여군의 29.4%에서 5.5mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 22%로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물 투여중단은 irbesartan 투여군에서 0.5%로 보고되었다.
또한, 고혈압 및 proteinuria = 900mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0~3.0mg/dl인 제2형 당뇨병 환자 1715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(INDT)에서는 irbesartan 투여군의 46.3% 에서 5.5mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 26.3%로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물투여중단은 irbesartan 투여군에서 2.1%, 위약군에서는 0.4%로 각각 보고되었다.

시판후 경험:다른 안지오텐신-II 수용체 길항제와 같이 드물게 과민 반응(발진, 두드러기, 혈관부종)이 보고되었다. 기침은 이 약에서 매우 드물게 보고되었다. 다음의 이상반응도 시판후 조사시 매우 드물게 보고되었다. :쇠약, 설사, 현기증, 소화불량, 오심, 두통, 이명, 고칼륨혈증, 근육통, 관절통,

빈맥, 간염, 간기능 이상, 위험인자를 가진 환자에서만 보고된 신부전증을 포함한 신기능 손상

4. 일반적 주의사항

1) 간기능 이상 환자
일반적으로 간기능이상 환자(경증 또는 중등도)에게 투여량을 조절할 필요는 없다. 단, 심각한 간기능이상 환자에 대한 임상 경험은 없다.

2) 운전 및 기계조작에 대한 영향
이약의 운전 및 기계 조작에 대한 영향은 연구되지 않았으나 약리학을 근거로 살펴보면, irbesartan은 이러한 능력에 영향을 주지 않는 것으로 사려된다. 운전시 또는 기계 작동시 고혈압 치료 동안에 현기증이나 피로감이 나타날 수 있으므로 주의가 필요하다.

5. 약물상호작용

1) 이뇨제 및 다른 항고혈압제: 다른 항고혈압제는 이 약의 강압작용을 증가시킬 수 있으나 이 약은 다음과 같은 항고혈압제와 안전하게 병용투여할 수 있다; β-차단제, 장시간 작용하는 칼슘채널차단제, thiazide계 이뇨제. 이 약 투여전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 강압의 위험성이 있을 수 있다.

2) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제: 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여 할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.

3) 리튬: ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만일, 병용투여를 할 필요가 있다면 혈청리튬치를 신중히 모니터링하도록 한다.

4) 기타: 건강한 지원자들에게 irbesartan 150밀리그람과 디곡신을 병용투여한 경우 디곡신의 약물 동력학에는 변화가 없었다. Hydrochlorothiazide와 병용투여시 irbesartan의 약물동력학은 변하지 않는다. Irbesartan는 주로 CYP2C9에 의해서 대사되며 글루쿠로나이드포합체로의 대사는 적게 된다. 즉, Glucuronyl transferase의 억제는 임상적으로 중요한 상호작용을 유발하지는 않는 것 같다. 생체외 실험에서 irbesartan과 와파린, 톨부타마이드(CYP2C9 물질), 니페디핀(CYP2C9억제제)의 상호작용이 관찰되었다. 그러나 건강한 지원자에게 와파린과 이 약을 병용투여할 경우 약물역학이나 약효에는 주의할 만한 상호작용이 관찰되지 않았다. Irbesartan의 약물동력학은 니페디핀에 의해서 영향을 받지는 않는다. Irbesartan약물동력학에 대한 CYP2C9유도체(리팜피신 등)의 효과는 연구되지 않았다. 생체외 실험을 근거로 살펴보면 Cytochrome P450동위효소(CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)에 의해 대사되는 약물과는 상호작용이 없을 것으로 예상된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부에 대해서 이 약은 투여금기이다. 이 약으로 치료받는 중에 임신한 경우에는 될 수 있는대로 빨리 투여를 중지하도록 한다. 이 약을 임부에게 투여한 경험은 없으나, 임신 2기 또는 3기의 여성에게 ACE저해제를 투여시 자궁막을 통과하여 태아에게 해를 주고 태아 사망의 원인이 되었다는 보고가 있다 그러므로 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 이 약은 임부에게 투여되어서는 안된다.

2) 수유부 : 이 약은 수유중 투여금기이다. Irbesartan을 랫트에 투여시 모유로 분비되는 것이 관찰되었고, 사람의 모유로의 분비에 대해서는 밝혀지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

8주동안 900mg/day까지 성인에게 투여한 경우 특별한 독성이 나타나지 않았다. 과량 투여에 의해 가장 흔히 나타나는 이상약물반응은 저혈압, 빈맥이며 서맥도 나타날 수 있다. 이 약 과량투여에 대한 특별한 정보는 없으나 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 있을 시 이를 치료한다. 또한 토하도록 하거나 위세척 또는 활성탄을 사용할 수도 있다. 이 약은 혈액투석에 의해서 체내에서 제거되지는 않는다.

9. 기 타

동물을 이용한 생식독성시험에서 랫트의 수태능 및 일반 생식독성 시험결과, 650mg/kg/day 투여군에서 임신말기 부검시 태반무게 감소 및 태자의 체중감소가 나타났고, 태자에서 신우의 공동화(renal pelvic cavitation), 요관수류, 신장유두의 결손, 피하부종이 관찰되었다. 토끼의 최기형성 시험에서는 30mg/kg/day 투여군에서 모체독성에 의한 모체사망과 유산이 관찰되었다.

■ **포장단위** : 30, 100, 300정(150밀리그람 정), 30, 300정(300밀리그람 정)

■ **저장방법** : 기밀용기, 30℃이하 건소보관

■ **사용기한** : 외부포장 참조

■ **교 환**

사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 약국, 병원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 폐사의 해당지구 판매사원이나 판매사무소를 통하여 반송하여 주시기 바랍니다.

작성년월일 : 1999. 2. 12
개정년월일 : 2003. 9. 03